

Fatigue, depresjon og kognisjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter

Kristin Liltved Grønsberg



Hovedoppgave ved Psykologisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

17.10.13

Sammenhenger mellom fatigue, depresjon og kognisjon hos nydiagnostiserte MS- pasienter

© Kristin Liltved Grønsberg

2013

Tittel: Fatigue, depresjon og kognisjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter

Kristin Liltved Grønsberg

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Forfatter: Kristin Liltved Grønsberg

Tittel: Fatigue, depresjon og kognisjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter

Veiledere: Nils Inge Landrø og Pål Ulleberg

Bakgrunn: Tidligere studier har gitt varierende resultater angående sammenhengene mellom fatigue, depresjon og kognisjon. MS-pasienter har ofte selv en opplevelse av at fatigue svekker deres kognitive funksjoner, men studier viser liten grad av konsistente sammenhenger mellom selvrapportert fatigue og objektive mål på kognitiv prestasjon (Parmenter, Denney, & Lynch, 2003). Mangel på sammenheng mellom fatigue og kognitiv prestasjon kan skyldes at ulike studier definerer og operasjonaliserer fatigue ulikt, i tillegg til at man inkluderer pasienter som er på svært forskjellige stadier i sykdomsforløpet i studiene. I denne studien var alle pasientene diagnostisert med relapsing-remitting MS (rr-MS) innen de siste 3 årene. Studien forsøkte videre å dele opp det multifaktorielle fatiguebegrepet i tilstandsfatigue, målt ved en *visuell analog skala* (VAS), og trekkfatigue, målt ved *The Fatigue Severity Scale* (FSS), for på denne måten å se om de to fatiguemålene påvirket kognisjon på ulik måte. Studien søker å besvare følgende forskningsspørsmål: 1) Hvordan er funksjonsnivået hos nydiagnostiserte MS-pasienter med tanke på psykologiske og fysiske symptomer? 2) Hvordan er sammenhengen mellom tilstandsfatigue og kognisjon, og mellom trekkfatigue og kognisjon, og hvordan moderer graden av depressive symptomer disse forholdene?

Metode: Studien bygger på kliniske, psykometriske og nevropsykologiske data fra delprosjektet «MR, kliniske og genetiske studier av MS» som er en del av forskningsprosjektet «Kliniske og genetiske studier av multipel sklerose» knyttet til Oslo MS biobank (REK nr S-08243a). Utvalget bestod av 72 personer med diagnosen rr-MS. Forskningsspørsmålene er undersøkt ved deskriptiv statistikk, korrelasjonsanalyse og hierarkisk regresjonsanalyse. I regresjonsanalysen var de uavhengige variablene FSS og VAS, mens PASAT, Stroop og COWAT var avhengige variable. En mulig moderator-effekt av BDI-II ble undersøkt ved å inkludere interaksjonsledd i analysen og se om dette gav en signifikant økning i forklaringskraften til modellen.

Resultater: 54 % av deltakerne rapporterer signifikant trekkfatigue ut fra FSS, og 28 % rapporterer depressive symptomer som indikerer en mild-moderat depresjon ut fra BDI-II. VAS-skårene viser at pasientenes tilstandsfatigue øker signifikant i løpet av testsituasjonen. De fysiske symptomene til pasientene er relativt små da gjennomsnittlig EDSS-skåre var 1,9. Resultatene viste en signifikant negativ korrelasjon mellom FSS og COWAT-FAS, og mellom FSS og Stroop 2. VAS før testing viste en signifikant negativ korrelasjon med PASAT og med Stroop 1. BDI-skåre viste en sterk modererende effekt på forholdet mellom VAS før testing og PASAT.

Konklusjon: Forekomsten av fatigue og depressive symptomer er høy hos nydiagnostiserte rr-MS pasienter. Generelt har pasientene lite kognitive vansker, men både tilstandsfatigue og trekkfatigue korrelerer negativt med prosesseringshastigheten til pasientene. Videre er det en negativ samvariasjon mellom trekkfatigue og verbal flyt, og mellom tilstandsfatigue og vedvarende oppmerksomhet. Den negative samvariasjonen mellom tilstandsfatigue og vedvarende oppmerksomhet er kun til stede dersom pasientene også rapporterer depressive symptomer. Depressive symptomer virker altså som en moderator på dette forholdet.

Forord

Tankeprosessen rundt denne oppgaven startet høsten 2011 da det ble sendt ut mail til profesjonsstudentene i psykologi med spørsmål om å være testassistent ved forskningsprosjektet «MR, kliniske og genetiske studier av MS» knyttet til Oslo MS biobank. I tillegg til relevant testerfaring, ville data fra prosjektet kunne brukes i en hovedoppgave. Interessen min for nevropsykologi har vært gryende helt fra emnet «Biologi og nevroanatomi» som vi hadde 3.semester på studiet. Testerfaring og datamateriale til en hovedoppgave virket så forlokkende at jeg meldte min interesse, og fra januar 2012 til juni 2012 testet jeg selv 15 pasienter med et nevropsykologisk testbatteri. Etter endt innsamling i januar 2013 har jeg skåret og kodet data fra 75 pasienter før jeg kunne begynne på analysene. Sånn sett har jeg virkelig fått være med på store deler av forskningsprosessen, noe som har vært både spennende og lærerikt, men også en utfordring for den utålmodige, litt for raske og målrettede delen av meg som liker å få ting unnagjort. I slike stunder har det vært godt å bli minnet på viktigheten av å sette delmål av min rolige og kunnskapsrike veileder, Nils Inge Landrø. Tusen takk for at du har vært så tilgjengelig, støttende og oppmuntrende gjennom hele denne prosessen! En stor takk må også rettes til Pål Ulleberg for god hjelp med metodedelen av oppgaven. Det har vært høyst nødvendig da egen metodekunnskap har rukket å bli rusten siden siste metodefag på 6.semester. Tusen takk også til Gro Owren Nygaard for alt jeg har lært av å delta i prosjektet, for at jeg fikk anvende en del av datamaterialet fra doktorgradsprosjektet ditt og for de gode innspillene du har gitt meg. Jeg gleder meg til de longitudinelle dataene fra prosjektet ditt begynner å komme. Sist, men ikke minst: Tusen takk, pappa, for dine stødige norskkunnskaper som har løftet språket i oppgaven. Antall kommafeil ville vært høyt uten deg.

Kristin Liltved Grønsberg

Oslo, Oktober 2013

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	1
1.1	Kognisjon i MS.....	2
1.2	Fatigue og kognisjon i MS.....	2
1.2.1	Definisjoner	2
1.2.2	Trekkfatigue og tilstandsfatigue.....	3
1.3	Depresjon og kognisjon i MS	4
1.4	Tema	5
1.5	Forskningsspørsmål	6
2	Metode.....	7
2.1	Deltakere.....	7
2.2	Kliniske og psykometriske mål	8
2.3	Kognitive mål og funksjon	9
2.4	Statistiske analyser	11
3	Resultater.....	12
3.1	Pasientkarakteristikker.....	12
3.2	Kognitive prestasjoner	12
3.3	Bivariate sammenhenger	13
3.4	Sammenhenger mellom fatiguemål og kognitive funksjoner, kontrollert for moderatoreffekt	14
4	Diskusjon.....	18
4.1	Funksjonsnivå.....	18
4.2	Kognitiv funksjon	18
4.3	Sammenhenger mellom fatigue og kognisjon	20
4.3.1	Trekkfatigue, verbal flyt og prosesseringshastighet.....	20
4.3.2	Tilstandsfatigue, vedvarende oppmerksomhet og prosesseringshastighet	22
4.4	Interaksjonseffekt	23
4.5	Styrker og begrensninger	24
4.5.1	Utvalg	24
4.5.2	Kliniske, psykometriske og kognitive tester	25
4.5.3	Analyser og resultater.....	25
4.6	Implikasjoner	26

5	Oppsummering	29
6	Konklusjon	30
	Litteraturliste	31
	Vedlegg	34

1 Introduksjon

«It ought to be generally known that the source of our pleasure, laughter, amusement, as of our grief, pain, anxiety and tears, is none other than the brain»

Hippokrates, 460-377 f.Kr

Multippel sklerose (MS) er en progressiv demyeliniserende sykdom som kan ramme hjernen og ryggmargen. Helt siden 1300-tallet har personer med en progredierende sykdom som minner om MS blitt observert, men det var ikke før i 1868 at nevrologen Jean-Martin Charcot foreleste om og navngav sykdommen (Murray, 2009). I følge tall fra National Multiple Sclerosis Society er prevalensen på verdensbasis 2,5 millioner, og det er en av de vanligste nevrologiske sykdommene blant unge voksne (Bol, Duits, Hupperts, Vlaeyen, & Verhey, 2009; Braley & Chervin, 2010). Det er vanskelig å forutse hvordan MS sykdommen vil utvikle seg hos den enkelte MS-pasient. Sykdommen har flere subtyper basert på hvordan sykdommen utvikler seg. Disse er periodevis (relapsing-remitting) MS, primær progressiv MS, sekundær progressiv MS, samt ofte også en særlig godartet variant. Den vanligste formen er den periodevise, som er klart separert av perioder med nevrologisk dysfunksjon (relapses) og perioder med relativ klinisk stabilitet (remissions). Denne går vanligvis over i en sekundær progressiv MS, der pasienten gradvis blir verre (Landrø, 2012). Mye er uklart når det gjelder etiologien til sykdommen, men både gener og miljøfaktorer ser ut til å påvirke.

Immunsystemet i kroppen angriper myelinet i sentralnervesystemet, og skade på myelin, og etter hvert på nerver, forstyrrer den jevne strømmen av nerveimpulser og forårsaker symptomene man observerer ved MS (Bol, 2010). Symptomene man ser hos MS-pasienter er mange og varierende fra pasient til pasient. Disse inkluderer fysiske symptomer som synsproblemer, ustøhet, endret følelse, eller nedsatt kraft i armer eller ben. Mange blir også svært slitne (fatigue), deprimerte og har lette kognitive problemer. De fleste med MS får diagnosen når de er mellom 20 og 40 år gamle. Fordelingen av sykdommen er ikke helt tilfeldig; flere kvinner enn menn får MS (2:1), flere hvite enn svarte mennesker rammes og prevalensraten av sykdommen øker jo lengre man kommer bort fra ekvator, særlig i Nord-Amerika, Europa og i sørlige Australia er forekomsten av MS høy (Fox, 2010; Rosati, 2001).

1.1 Kognisjon i MS

Kognitive dysfunksjoner er vanlig hos pasienter med MS, men graden av kognitive plager er svært varierende. MS-pasienter kan gjerne deles inn i tre kategorier med tanke på kognitiv funksjon: 1/3 som får betydelige kognitive vansker, 1/3 med lette kognitive vansker og 1/3 uten kognitive vansker. Ser man på kontrollerte studier de siste 30 årene i både tidlige og sene stadier av sykdommen, varierer andel personer med kognitiv dysfunksjon fra 43 til 70 % (Landrø, 2012). De vanlige kognitive symptomene inkluderer svekkelse i oppmerksomhet, effektiv informasjonsprosessering, eksekutiv fungering, prosesseringshastighet og langtidshukommelse (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Det er trolig flere faktorer som virker inn på den kognitive svekkelsen mange MS-pasienter opplever. Den faktoren som man med størst sikkerhet vet påvirker kognisjon hos MS-pasienter, er naturlig nok nevropatologi. Flere Magnetic Resonance (MR) studier viser at totale cerebrale lesjoner er moderat korrelert med kognitiv prestasjon, mens atrofi oppnår sterke korrelasjoner, da spesielt vidden på tredje ventrikkel (Grassiot, Desgranges, Eustache, & Defer, 2009).

1.2 Fatigue og kognisjon i MS

1.2.1 Definisjoner

En annen faktor som i mindre grad er forstått, men som man likevel tenker at påvirker kognisjon hos MS-pasienter er fatigue. Fatigue er et av de vanligste symptomene i MS og har blitt rapportert hos over 90 % av pasientene (Shah, 2009). Fatigue er et sammensatt konstrukt og man snakker gjerne om en fysisk og en kognitiv komponent. Man vet per dags dato lite om forholdet mellom kognitiv fatigue og kognisjon i MS (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Det er flere årsaker til at man vet så lite om dette forholdet, blant annet at man ikke har noen klar enighet i hva man legger i fatiguebegrepet. Mange studier definerer ikke engang fatigue, kanskje fordi man antar at begrepet er godt kjent eller fordi man ikke vet hvilken definisjon man skal bruke. Blant studier som definerer fatigue er variasjonen i definisjoner mange. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines kom i 1998 med følgende definisjon: «*a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities*». Denne definisjonen vektlegger at fatigue er en subjektiv opplevelse, basert på pasientens selvrappport og refererer

til opplevelsen av utmattelse, fysisk og/eller mentalt. Det at fatigue defineres ut i fra en subjektiv opplevelse kan være problematisk da det blir vanskelig å skille det å føle seg trøtt/utmattet fra de kliniske relevante symptomene ved fatigue. Andre definisjoner av fatigue inneholder «*patologisk utmattelse*» (Shah, 2009). I en studie der pasienter ble intervjuet om hvordan de selv opplevde fatigue, beskrev de det som en «*reversibel motorisk og kognitiv svekkelse med redusert motivasjon og ønske om å hvile*» (Mills & Young, 2008). Til klinisk bruk mener andre at fatigue best blir definert ved «*vansker med å komme i gang med eller opprettholde frivillige aktiviteter*» (Chaudhuri & Behan, 2004). Uansett hvordan man definerer fatigue, så har det vist seg å være atskilt fra andre relaterte symptomer som depresjon og sløvhet (Kluger, Krupp, & Roger, 2013).

Det er videre et stort sprik mellom selvrapportert fatigue og objektivt målt fatigue. Objektivt målt fatigue kan for eksempel være fall i prestasjon på en test som krever vedvarende oppmerksomhet. MS-pasienter har ofte selv en opplevelse av at fatigue svekker deres kognitive funksjon, men studier viser liten grad av konsistente sammenhenger mellom selvrapportert fatigue og objektive mål på kognitiv prestasjon (Parmenter et al., 2003). Det er i noen studier funnet sammenheng mellom prosesseringshastighet, oppmerksomhet, eksekutiv kontroll og selvrapportert fatigue (Langdon, 2011). Blant annet fant en studie at prosesseringshastighet generelt var nedsatt hos en gruppe MS-pasienter sammenlignet med kontrollgruppen, og at den var ytterligere nedsatt hos pasienter som i tillegg hadde fatigue (Andreasen, Spliid, Andersen, & Jakobsen, 2010). En annen studie fant en negativ sammenheng mellom fatigue og eksekutiv funksjon, men kun i forsøksbetingelsen der kravene til eksekutiv fungering ble maksimert (Holtzer & Foley, 2009). Andre studier har ikke funnet noen sammenheng mellom selvrapportert fatigue og kognitive mål (Bol, Duits, Hupperts, Verlinden, & Verhey, 2010). Selv om resultatene i ulike studier er sprikende, ser det ut til at MS-pasienter ikke er så gode til å opprettholde kognitive prestasjoner over tid som det friske kontrollen er, noe som kan være et resultat av fatigue (Langdon, 2011).

1.2.2 Trekkfatigue og tilstandsfatigue

Liten grad av utholdenhet eller en akutt følelse av utmattelse kan gjerne kalles for en tilstandsfatigue. Tilstandsfatigue er noe som alle kan oppleve, men som gjerne kommer lettere hos MS-pasienter. Denne formen for fatigue vil forsvinne, eller bli betydelig bedret, ved hvile

og søvn. Dette skiller seg kvalitativt fra det man kan kalle for trekkfatigue, altså en mer vedvarende fatigue som er gjennomgripende i pasienten sitt liv og som ikke blir betydelig bedret av hvile og søvn. Andre begreper som referer til noe av det samme skillet, er sentral og perifer fatigue, mental og fysisk fatigue, primær og sekundær fatigue, akutt og kronisk fatigue, og fatigue og fatigability (Bol et al., 2009; Chaudhuri & Behan, 2004; Kluger et al., 2013; Shah, 2009). Nyere litteratur har foreslått et skille nettopp mellom fatigue og fatigability, der fatigue refererer til en subjektiv opplevelse, mens fatigability refererer til objektive endringer i utøvelse (Kluger et al., 2013). Denne diversiteten i bruk av begreper viser hvor vanskelig det er å sammenligne tidligere litteratur på fagfeltet med hverandre. Man tenker at det er et kvalitativt skille mellom fatigue som er et resultat av sykdomsforløpet, der patogenesen høyst sannsynlig er en betennelsesprosess, og fatigue som er en følge av medisinerer eller sykdomsrelaterte manifestasjoner. På grunn av alle aspektene ved MS sykdommen er det likevel vanskelig å skille mellom en slik primær- og sekundær form for fatigue da flere faktorer bidrar til at fatigue utvikler seg (Shah, 2009). Det synes derfor mer hensiktsmessig å bruke begrepene tilstands- og trekkfatigue, der trekkfatigue referer til en gjennomgripende fatigue, som sentral, primær og kronisk fatigue vil kunne sammenlignes med, mens tilstandsfatigue henspiller en mer akutt og sekundær fatigue.

1.3 Depresjon og kognisjon i MS

Fatigue er et vanlig symptom også ved depresjon, men forståelsen av hvordan fatigue og depresjon virker sammen i MS er dårlig forstått. Depresjon sin påvirkning på kognisjon hos MS-pasienter har fått økende oppmerksomhet de siste årene, trolig fordi det er den vanligste psykiatriske lidelsen i MS (Bol, 2010). Livstidsprevalensen for alvorlig depresjon er nær 50 % hos MS-pasienter, sammenlignet med rundt 20 % i befolkningen for øvrig (Feinstein, 2006). En studie fant en 12 måneders prevalensrate for depresjon hos MS-pasienter på om lag 25 % sammenlignet med rundt 9 % hos personer uten MS (Patten, Beck, Williams, Barbui, & Metz, 2003). Man tenker at depresjon interfererer i betydelig grad med kognisjon hos MS-pasienter, men dette forholdet er uklart. Det foreligger derimot mye kunnskap om hvordan depresjon påvirker kognisjon, uavhengig av MS. Flere metastudier de siste to tiårene har konkludert med at depresjon er korrelert med redusert funksjon knyttet til kognitive domener som eksekutive funksjoner, oppmerksomhet, prosesseringshastighet og hukommelse. Dette er

funksjoner som er viktig for god fungering i hverdagen, og som blant annet omhandler innlæringsevne, mulighet til å gjenkalle informasjon, impulskontroll og evne til planlegging (Andersson & Landrø, 2012). Når det gjelder hvordan depresjon påvirker kognisjon hos MS-pasienter, så er forholdet som sagt, mer uklart. En studie fant at deprimerte MS-pasienter gjør det dårligere enn ikke-deprimerte MS-pasienter på funksjonstester som måler vedvarende oppmerksomhet (PASAT) og psykomotorisk tempo (SDMT), mens gruppene ikke varierte på oppgaver som målte hukommelsesfunksjoner (CVLT) (Arnett et al., 1999). Flere studier har funnet at PASAT er en test der deprimerte MS-pasienter gjør det dårligere enn ikke-deprimerte MS-pasienter (Feinstein, 2006). Det kan tenkes at depresjon hos disse pasientene går spesielt utover arbeidshukommelsen og vedvarende oppmerksomhet, mens mangelen på variasjon mellom gruppene på CVLT tyder på at det ikke er generell kognitiv kapasitet som blir svekket. Det er likevel vanskelig å si om depresjonen forverrer en allerede svekket kognitiv tilstand eller om den uavhengig av MS-sykdommen virker direkte på oppmerksomhetsfunksjoner.

1.4 Tema

Det vil hovedsakelig være to temaer i oppgaven. Det ene vil være forekomsten av depressive symptomer og fatigue hos nydiagnostiserte MS-pasienter. Denne forekomsten sammen med EDSS-skåre tenker man vil kunne si noe om funksjonsnivået hos denne pasientgruppen. Tidligere studier har vist til høy forekomst både av fatigue og depresjon hos MS-pasienter, men få studier har studert forekomsten hos en så nydiagnostisert gruppe. Det andre hovedtemaet vil være hvordan fatigue påvirker kognisjon hos MS-pasienter. Som nevnt ovenfor har tidligere studier på området gitt sprikende resultater. En grunn til dette kan være at ulike studier både definerer og operasjonaliserer fatigue på svært forskjellige måter, derfor er det også vanskelig å sammenligne studier med hverandre. Trekkfatigue, som er vedvarende og kronisk, blir blandet sammen med tilstandsfatigue, som er fluktuerende og akutt. I dette studiet vil man forsøke å undersøke hvorvidt disse to formene for fatigue er to delvis urelaterte konstrukt som igjen påvirker kognisjon hos MS-pasienter på ulike måte. Det kan se ut som om MS-pasienter blir fortere slitne i oppgaver som krever en vedvarende kognitiv anstrengelse enn kontroller, og man kan tenke at denne manglende utholdenheten skyldes fatigue (Langdon, 2011). Men man kan også tenke at manglende utholdenhet er noe annet enn

det man fanger opp med klassiske fatiguemål som FSS, og at dette er en av årsakene til det manglende samsvaret mellom selvrapportert fatigue og objektive mål på kognitiv fungering. Flere PET og fMRI studier gjort i forhold til fatigue, viser abnormaliteter frontalt (Chaudhuri & Behan, 2004). Det synes derfor både teoretisk og biologisk sannsynlig at eksekutiv fungering skal bli påvirket av fatigue. En nyere studie viste en sterk sammenheng mellom atrofi parietalt og fatigue i MS (Pellicano et al., 2010). Det kan tenkes at trekkfatigue er et resultat av strukturelle forandringer i sentralnervesystemet, mens tilstandsfatigue gjerne mer er en sekundær følge av sykdommen. Sekundære årsaker til tilstandsfatigue kan inkludere medisiner, kronisk smerte, søvnvansker og depresjon. Tilstandsfatigue, eller trøttbarhet, kan dermed tenkes å bli påvirket av depresjon i større grad enn trekkfatigue. En slik hypotese er i overensstemmelse med Feinstein (2006) sin reviewartikkel som fant at deprimerte MS-pasienter gjør det dårligere enn ikke-deprimerte MS-pasienter på PASAT som setter høye krav til vedvarende oppmerksomhet. Forholdet mellom depresjon og kognitiv prestasjon er uklart, på samme måte som at forholdet mellom depresjon og fatigue er uklart (Mattioli, Bellomi, Stampatori, Parrinello, & Capra, 2011). Det man derimot vet er at mange deprimerte personer, både med og uten MS, rapporterer svekket konsentrasjon og trøttbarhet. Det vil derfor være nødvendig å kontrollere for depresjon når man undersøker forholdet mellom fatigue og kognisjon.

1.5 Forskningsspørsmål

1) Hvordan er funksjonsnivået hos nydiagnostiserte MS-pasienter med tanke på psykologiske og fysiske symptomer? 2) Hvordan er sammenhengen mellom tilstandsfatigue og kognisjon, og mellom trekkfatigue og kognisjon, og hvordan moderer graden av depressive symptomer disse forholdene?

2 Metode

MS-pasientene i studien har deltatt i delprosjektet «MR, kliniske og genetiske studier av MS» som er en del av forskningsprosjektet «Kliniske og genetiske studier av multipel sklerose» knyttet til Oslo MS biobank (REK nr S-08243a). Deltagerne ble testet nevrologisk og kognitivt, samt gjennomgikk en MR-undersøkelse i tidsrommet januar 2012-januar 2013. De nevrologiske testene ble gjennomført av nevrolog, deretter gjennomgikk de et nevropsykologisk testbatteri som tok omtrent 2,5 time, ledet enten av nevrolog, forfatteren av denne oppgaven eller en av to andre profesjonsstudenter i psykologi. Oppgaven ble konsentrert rundt sammenhengen mellom de to formene for fatigue og vedvarende- og selektiv oppmerksomhet, eksekutiv funksjon og prosesseringshastighet, samt hvordan depressive symptomer eventuelt modererte disse forholdene. Testene som ble tatt med for å måle disse kognitive funksjonene, ble valgt ut på bakgrunn av tidligere forskning gjort på sammenhengen mellom MS og kognitiv funksjon, samt mellom fatigue og kognisjon hos MS-pasienter.

2.1 Deltakere

Tabell 1

Demografiske og psykometriske karakteristikk (n = 72)

	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt	SD
Alder	21	49	34,6	7,1
Antall år utdanning*	9	21	15	2,2
Mnd siden diagnose	1	34	14,6	9,7
Mnd siden 1. symptom	3	128	27,2	23,5
WASI ordforståelse T-skåre	43	72	60,2	6,4
WASI matriser T-skåre	20	72	61,2	8,4
WASI IQ (2-subtest)	76	138	119,2	11,3

*n = 71

76 forsøkspersoner deltok i prosjektet (se appendiks 1 for skjematisk fremstilling av inklusjonsprosessen). 1 av disse deltok kun i MR-delen av prosjektet. Av de resterende 75 hadde 72 av disse relapsing-remitting MS, mens 2 hadde primær progressiv MS og 1 hadde sekundær progressiv MS. For å få en mest mulig homogen gruppe tok man kun med de med

72 personene med rr-MS i analysene i denne studien. Deltakerne hadde ingen psykiatrisk eller nevrologisk sykdomshistorie. 70, 8 % av utvalget var kvinner. 69 av dem hadde norsk som morsmål og 3 hadde svensk som morsmål.

2.2 Kliniske og psykometriske mål

The Fatigue Severity Scale (FSS) ble brukt som mål på fatigue (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989). FSS består av 9 utsagn som beskriver fatiguesymptomer. Pasientene skal angi i hvor stor grad hvert utsagn har vært tilstede de siste 7 dagene. Pasientene velger et tall fra 1-7 som beskriver grad av enighet med hvert utsagn, der 1 indikerer helt uenig og 7 indikerer helt enig. En gjennomsnittsskåre på 4 eller mer regnes som signifikant fatigue. Denne skalaen er mye brukt for å måle fatigue hos MS-pasienter på grunn av god validitet, reliabilitet og indre konsistens (Walker, Berard, Berrigan, Rees, & Freedman, 2012). Skalaen ble brukt som et mål på trekkfatigue i denne studien.

Det ble registrert hvor slitne deltakerne følte seg ved hjelp av en *visuell analog skala (VAS)* både før testing, før pause, etter pause og ved avslutning av testsesjonen. Pasientene markerer på en linje med verdiene 0 til 10 hvor slitne de føler seg i øyeblikket, der 0 er ikke sliten i det hele tatt, mens 10 er maksimalt sliten og utmattet (appendiks 2). Dette gir et bilde av hvor slitne pasientene føler seg underveis i selve testsituasjonen, og det gir et bilde av pasientenes trøttbarhet. Deltagernes VAS-skårer, samt endringsskåre, ble brukt som mål på tilstandsfatigue i studien. VAS-skalaer er brukt til å måle en rekke forskjellige fenomener, deriblant fatigue. Skalaens nytteverdi har tidligere blitt sammenlignet med FSS. En studie fant at VAS-skalaen hadde adekvat test-retest sensitivitet og at den var mer sensitiv til forandringer i fatigue enn FSS (Krupp, Soefer, Pollina, Smirollo, & Coyle, 1998). VAS-skalaen har vist seg valid og reliabel som mål på fatigue også i andre studier (Tseng, Gajewski, & Kluding, 2010).

The Beck Depression Inventory Second edition (BDI-II) ble brukt til å måle depressive symptomer (Beck, Steer, & Brown, 1996). BDI-II består av 21 utsagn og en likertskala fra 0-3. Skalaen er blitt mye brukt for å måle depressive symptomer hos MS-pasienter. En totalskåre på 0-13 indikerer ingen/minimal depresjon, 14-19 indikerer en mild depresjon, 20-28 indikerer en moderat depresjon, mens 29-63 indikerer en alvorlig depresjon. BDI er en av

de mest brukte selvrapporteringsskalaene for depressive symptomer på verdensbasis, og den er brukt i flere tusen empiriske studier (Richter, Werner, Heerlein, Kraus, & Sauer, 1998).

Expanded Disability Status Scale (EDSS) er en metode for å kvantifisere grad av uførhet i MS. EDSS er basert på nevrologisk undersøkelse av 8 funksjonsskalaer (Kurtzke, 1983). EDSS gir en totalskåre som går fra 0-10, der 0 indikerer normal nevrologisk test og 10 tilsvarer død som følge av MS. Dette er det mest brukte skåringssystemet av uførhet i MS (Amato & Portaccio, 2007).

2.3 Kognitive mål og funksjon

Vedvarende oppmerksomhet ble målt med testen *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*. I denne versjonen av PASAT blir 60 tall spilt av fra en CD-spiller med 3 sekunders intervall mellom hvert tall, og pasientenes oppgave er å hele tid legge sammen tallet de hører med det som kommer etter (det andre til det første, det tredje til det andre og så videre). Svaret sier de muntlig til testleder. Testen er delt inn i tre deler, der hver del består av 20 mulig riktige svar. Hele testen kjøres sammenhengende. Ved endt test summerer testleder opp hvor mange riktige responser testpersonen avga for del 1, 2 og 3, og til sammen utgjør disse en totalskåre som maksimalt er 60 poeng dersom alle svar er riktige. Hensikten med de tre intervallene, er å se på prestasjonen til testpersonen over tid. En svekkelse i prestasjon i løpet av testen kan være et tegn på trøttbarhet hos pasienten, noe som gjør at PASAT var særlig interessant for denne studien som undersøker forholdet mellom fatigue og kognisjon. PASAT er blitt svært mye brukt i forskning på MS. I nyere tid er PASAT blitt inkorporert i flere testbatterier. Da The US National MS Society (NMSS) utviklet det multidimensjonale utfallsmålet The MS Functional Composite, ble PASAT inkludert som eneste test på kognitiv funksjon (Kalkers, Polman, & Uitdehaag, 2001). Også i testbatteriene *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis* og *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*, er PASAT inkludert. PASAT er videre blitt mye brukt til å undersøke hvordan kognitiv prosessering blir påvirket av en rekke andre lidelser, deriblant av fatigue og depresjon. PASAT har vist seg å være sensitiv til nevrologisk skade og viser høye validitet- og reliabilitetsskårer (Tombaugh, 2006).

Prosesseringshastighet og selektiv oppmerksomhet ble målt med *D-KEFS farge/ord interferenstest (Stroop)* (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Oppgaven består av fire betingelser, der de to første betingelsene hovedsakelig stiller krav til prosesseringshastighet, mens de to siste stiller krav til selektiv oppmerksomhet og inhibisjonsevne som er viktige deler av en persons eksekutive funksjoner. Betingelse 4 setter ytterligere krav til eksekutiv funksjon ved at personen må bytte mellom to forskjellige regler. I betingelse 1 ser deltakerne en plansje med firkanter trykt i tre forskjellige farger, oppgaven deres er å si navnet på de trykte fargene så raskt de kan. I betingelse 2 er fargenavn skrevet på en plansje, og deltakernes oppgave er i denne betingelsen å lese fargenavnene så fort de kan. I betingelse 3 står fargenavn skrevet med en annen farge enn det trykte ordet (eks. **grønn**, **blå**, **rød**). Deltakerens oppgave er å se bort i fra det som er skrevet og si navnet på den trykte fargen så fort de kan. I eksempelet over skulle man svart rød, grønn og blå. I betingelse 4 er oppgaven å veksle mellom å si navnet på den trykte fargen og å lese ordet. Dersom ordet står inne i en rute, skal man lese ordet og se bort i fra fargen det er skrevet med, men dersom fargen ikke står inne i en rute skal man si navnet på den trykte fargen. Råskårene man får i Stroop blir omgjort til standardskårer (s-skårer) med et gjennomsnitt på 10 og et standardavvik (SD) på 3. Stroop er mye brukt i forskningslitteraturen som omhandler MS, så vel som klinisk.

Verbal flyt ble målt med *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)*-FAS og kategoriflyt-test. Verbal flyt inngår i samlebetegnelsen eksekutive funksjoner, som setter krav til blant annet fleksibilitet og organisering. Mål på verbal flyt er mye brukt i nevrologiske undersøkelser og har vist seg å være spesielt sensitiv til lidelser som involverer frontallappene, deriblant MS (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Fonemisk flyt ble målt ved bruk av bokstavene *F*, *A* og *S*. Deltagerne skal på 60 sekunder si så mange ord de klarer på den gitte bokstaven, men de får ikke si navn på personer, steder eller tall, og de må generere helt nye ord. Arbeidsdag, arbeidsklær og arbeidssted vil eksempelvis ikke godtas. Verbal flyt inneholder også et mål kalt kategoriflyt. Deltagerne får her i oppgave å si så mange dyrenavn de klarer på 60 sekunder. Den avhengige variabelen er totalt antall ord og total antall dyr de oppgir.

2.4 Statistiske analyser

Analysene i oppgaven ble utført med SPSS statistics 20.

Funksjonsnivået til pasientene ble undersøkt ved å studere den deskriptive statistikken i datamaterialet. EDSS-skårene ble brukt for å kunne si noe om deltagernes grad av uførhet, mens FSS, VAS og BDI-II gav informasjon om deltagernes psykiske tilstand. Paired sample t-test ble benyttet for å undersøke om endringen i VAS-skåre fra før til etter testing var signifikant.

For å undersøke sammenhengen mellom de to fatiguemålene og kognitiv funksjon, var første steg i analysene å se på korrelasjoner mellom de to fatiguemålene og de kognitive målene man var interessert i. Dette ble gjort ved bivariat korrelasjonsanalyse. Partiell korrelasjonsanalyse ble brukt for å kontrollere for alder- og utdanningseffekter. Som mål på korrelasjon ble Pearson produkt-moment korrelasjonskoeffisient (r) benyttet.

I regresjonsanalysen ble det benyttet hierarkisk regresjon. De uavhengige variablene var FSS og VAS, mens PASAT, Stroop og COWAT var avhengige variabler. En mulig moderatoreffekt av BDI-II ble undersøkt ved å inkludere interaksjonsledd i analysen og se om dette gav en signifikant økning i forklaringskraften til modellen. En signifikant økning tilsier at en moderatoreffekt er til stede.

3 Resultater

3.1 Pasientkarakteristikker

Pasientenes fysiske symptomer er lite dominerende da gjennomsnittlig EDSS skåre var på 1,9, noe som kan tolkes som minimal uførhet (Kurtzke, 1983). Derimot rapporterer pasientene psykiske plager i form av fatigue og depressive symptomer. Gjennomsnittlig FSS-skåre var 4,2 (SD 1,7) og gjennomsnittlig BDI-skåre var 8,7 (SD 6,3). 54 % av deltakerne rapporterer signifikant fatigue ut fra FSS og 28 % har depressive symptomer som indikerer en mild til moderat depressiv episode ut fra BDI-II. Spredningen i skårer på BDI-II er store, og kun fire pasienter rapporterer depressive symptomer over 20 som indikerer en moderat depressiv episode. VAS-skårene viser at pasientene blir betydelig mer slitne i løpet av testsituasjonen. VAS før testing var gjennomsnittlig 2,4, mens VAS etter testing var gjennomsnittlig 5,3, noe som er en signifikant økning ($t = -12,1$, $p < .001$). Gjennomsnittsverdien har økt med omtrent 1,5 SD, så testsituasjonen ser ut til å ha en sterk effekt på deltagernes tilstandsfatigue.

3.2 Kognitive prestasjoner

Tabell 2

Deskriptiv statistikk for nevropsykologiske tester

	N	Minimum	Maksimum	Gjennomsnitt	SD
COWAT(FAS)	71	29	70	45,4	10,0
COWAT (dyr)	71	16	34	24,3	4,3
Stroop 1 (ss)	72	1	13	9,3	2,4
Stroop 2 (ss)	72	3	14	9,9	2,1
Stroop 3 (ss)	71	1	16	10,9	2,8
Stroop 4 (ss)	71	1	15	10,1	3,0
PASAT 1	72	5	20	15,9	3,3
PASAT 2	72	7	20	16,1	3,3
PASAT 3	72	3	20	14,5	4,2
PASAT total	72	23	60	45,5	9,5

Tabell 2 viser hvordan deltagerne skårte på de ulike kognitive testene. COWAT-skårene for fonemisk flyt (FAS) og for kategoriflyt (dyr) er oppgitt i råskårer. PASAT-skårene er også oppgitt i råskårer, mens Stroop er oppgitt i skalerte skårer. Stroop-skårene er omtrent 10, som er gjennomsnittlig. Råskårene på COWAT er også gjennomsnittlige i følge normtabeller (Gladsjo, Miller, & Heaton). Det er ingen utbredte normtabeller når det gjelder PASAT i Norge. En studie som hadde som mål å utvikle normer for testbatteriet Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, der PASAT inngår, fant gjennomsnittlig PASAT-totalskåre til å være 48,7 når item-stimulus-intervall (ISI) var 3 sekunder (Boringa et al., 2001). Gronwall som utviklet testen oppga gjennomsnittet for PASAT, med ISI på 2,4 sekunder, til å være 77 % riktige responser (Gronwall, 1977). Denne gruppen har gjennomsnittlig 45 riktige responser av 60 mulige på denne oppgaven, noe som tilsvarer 75 % riktige responser, i en betingelse der ISI er 3 sekunder. Resultatene på PASAT fra denne studien er altså noe under gjennomsnittet sammenlignet med studiene nevnt ovenfor.

3.3 Bivariate sammenhenger

Tabell 3

Bivariate korrelasjoner mellom trekkfatigue og kognisjon, og mellom tilstandsfatigue og kognisjon

	FSS	VAS før testing	VAS før pause	VAS etter pause	VAS etter testing
COWAT(FAS)	-.26*	-.17	-.08	-.07	-.14
COWAT (dyr)	-.07	.03	.01	.00	.00
Stroop 1 (ss)	-.13	-.23*	-.11	-.18	-.15
Stroop 2 (ss)	-.25*	-.19	-.19	-.14	-.12
Stroop 3 (ss)	-.10	-.23	-.18	-.21	-.23
Stroop 4 (ss)	.00	-.21	-.06	-.07	-.17
PASAT 1	-.01	-.19	-.07	-.04	-.09
PASAT 2	-.00	-.23*	-.10	-.10	-.10
PASAT 3	-.00	-.26*	-.08	-.10	-.08
PASAT total	-.02	-.27*	-.08	-.10	-.07

* $p < .05$ (2-halet)

Tabell 3 viser samvariasjonen mellom tilstandsfatigue og kognitive funksjoner, og mellom trekkfatigue og kognitive funksjoner. Det er i alt seks signifikante korrelasjoner. Disse korrelasjonene kan betegnes som svake (Taylor, 1990). Det er en signifikant negativ korrelasjon mellom FSS og FAS. Dette er en test der det er vanlig å kontrollere for utdanning, alder og etnisitet (Gladsjo et al.). Ved partiell korrelasjonsanalyse ble det kontrollert for alder og utdanning uten at den signifikante sammenhengen mellom FAS og FSS forsvant. Etnisitet ble ansett som uhensiktsmessig å kontrollere for i og med at alle deltagerne var norske eller svenske. Både VAS før testing og FSS korrelerer signifikant med prosesseringshastighet, målt ved henholdsvis Stroop 1 og Stroop 2. Videre er det en signifikant negativ korrelasjon mellom VAS før testing og PASAT. Det er en tendens til at denne samvariasjonen blir sterkere jo lengre ut i PASAT-oppgaven man kommer.

3.4 Sammenhenger mellom fatiguemål og kognitive funksjoner, kontrollert for moderatoreffekt

Både fatigue og depresjon kan påvirke kognitiv funksjon hos MS-pasienter, men det er lite forstått hvordan disse faktorene virker sammen. Derfor ble det undersøkt om BDI-II modererte den allerede etablerte sammenhengen mellom de to formene for fatigue og de kognitive målene.

Tabell 4

Hierarkisk regresjonsanalyse med FSS, BDI-II og FSS x BDI-II som prediktorer. Skåre på FAS som avhengig variabel. Standardiserte regresjonskoeffisienter (n = 70)

Variabel	Blokk 1	Blokk 2	Blokk 3
FSS	-.263*	-.237	-.347
BDI-II		-.044	-.303
FSS x BDI-II			.344
R^2	.069*	.071	.076
ΔR^2		.002	.005

* $p < .05$

Tabell 4 viser at FSS forklarer omtrent 7 % av variasjonen i FAS. Modellens forklaringskraft endrer seg minimalt når BDI-II inkluderes i blokk 2 og når interaksjonsleddet FSS x BDI-II

inkluderes i blokk 3. En moderatoreffekt av BDI-II på sammenhengen mellom FAS og FSS kan dermed utelukkes.

Tabell 5

Hierarkisk regresjonsanalyse med FSS, BDI-II og FSS x BDI-II som prediktorer. Skåre på Stroop 2 som avhengig variabel. Standardiserte regresjonskoeffisienter (n = 71).

Variabel	Blokk 1	Blokk 2	Blokk 3
FSS	-.249*	-.144	-.316
BDI-II		-.177	-.584
FSS x BDI-II			.542
R^2	.062*	.082	.096
ΔR^2		.020	.014

* $p < .05$

Tabell 5 viser at FSS forklarer omtrent 6 % av variasjonen i Stroop 2. Modellens forklaringskraft øker til 8 % når BDI-II inkluderes i blokk 2 og til omtrent 10 % når interaksjonsleddet inkluderes i blokk 3. Dette er ikke en signifikant økning og BDI-II har dermed ikke noen modererende effekt på forholdet mellom FSS og Stroop 2.

Tabell 6

Hierarkisk regresjonsanalyse med VAS før testing, BDI-II og VAS x BDI-II som prediktorer. Skåre på Stroop 1 som avhengig variabel. Standardiserte regresjonskoeffisienter (n = 71).

Variabel	Blokk 1	Blokk 2	Blokk 3
VAS før testing	-.233*	-.229	-.046
BDI-II		-.009	.166
VAS x BDI-II			-.323
R^2	.054*	.054	.066
ΔR^2		.000	.012

* $p < .05$

Tabell 6 viser at VAS før testing forklarer omtrent 5 % av variansen i Stroop 1. Modellens forklaringskraft øker ikke når man inkluderer BDI-II i modellen og heller ikke signifikant når man inkluderer interaksjonsleddet i blokk 3. BDI-II har derfor ikke en modererende effekt på forholdet mellom VAS før testing og Stroop 1.

Tabell 7

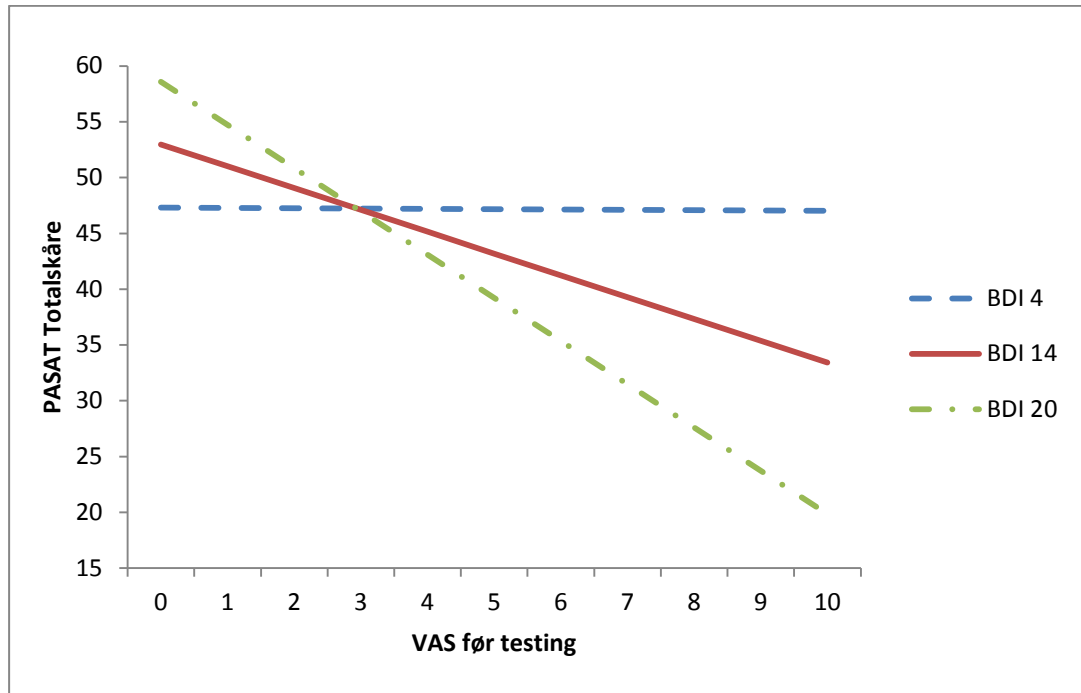
Hierarkisk regresjonsanalyse med VAS før testing, BDI-II og VAS x BDI-II som prediktorer. Skåre på PASAT total som avhengig variabel. Standardiserte regresjonskoeffisienter (n = 71).

Variabel	Blokk 1	Blokk 2	Blokk 3
VAS før testing	-.266*	-.285*	.157
BDI-II		.042	.464*
VAS før testing x BDI- II			-.780*
R^2	.071*	.072	.143*
ΔR^2		.001	.071*

* $p < .05$

Tabell 7 viser at VAS før testing forklarer 7 % av variasjonen i PASAT total.

Forklaringskraften til modellen øker ikke når man legger til BDI i blokk 2. Når man legger til interaksjonsleddet VAS før testing x BDI-II i blokk 3, øker modellens forklaringskraft til 14 %, altså en 7 % økning. Dette er en signifikant økning, og man kan slå fast en moderatoreffekt av BDI-II på forholdet mellom VAS før testing og PASAT totalskår. I figur 1 er dette forholdet fremstilt grafisk. Figuren viser at når BDI-skåren er lav, som ved BDI = 4, så er det ingen sammenheng mellom PASAT og VAS før testing. Når BDI nivået øker, som ved BDI = 14, ser man en klar negativ sammenheng mellom PASAT og VAS før testing. Øker BDI-skåren ytterligere, øker samvariasjonen mellom PASAT og VAS ytterligere. Høy VAS-skåre før testing korrelerer altså negativt med PASAT, men kun dersom det i tillegg er depressive symptomer til stede.



Figur 1

Predikert verdi på PASAT ut fra verdi på VAS før testing og BDI-II.

4 Diskusjon

Denne studien viser en høy forekomst av fatigue og depresjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter. Resultatene viste noen signifikante sammenhenger mellom fatigue og verbal flyt, prosesseringshastighet og vedvarende oppmerksomhet. Videre hadde depressive symptomer en modererende effekt på forholdet mellom tilstandsfatigue og vedvarende oppmerksomhet.

4.1 Funksjonsnivå

Resultatene fra de nevropsykologiske testene viser at nydiagnostiserte MS-pasienter har lite kognitive vansker. De fysiske symptomene er videre lite dominerende. Derimot rapporterer pasientene psykiske plager i form av fatigue og depressive symptomer. Den høye forekomsten av fatigue og depressive symptomer indikerer at denne gruppen med pasienter har plager som høyst sannsynlig går ut over deres livskvalitet, både med tanke på yrkesliv og på en sosial arena. Studier har vist at MS-pasienter har betydelig lavere Quality of Life skårer (QOL) enn friske personer, og man tenker at fatigue bidrar betydelig til denne svekkelsen i livskvalitet (Benito-Leòn, Morales, Rivera-Navarro, & J., 2003; Kluger et al., 2013). Pasientene trenger gjerne ofte hvile og regelmessige pauser, noe som kan føre til at pasientene trekker seg unna aktiviteter som krever vedvarende fysiske anstrengelser (Shah, 2009). Hos pasienter der MS sykdommen har progrediert på en slik måte at de har store fysiske svekkelser og ikke lenger er i stand til å jobbe, vil kanskje ikke disse tilleggsplagene som følge av fatigue utgjøre like stor forskjell i sykdomsbildet som hos nydiagnostiserte. Hos nydiagnostiserte vil plager som følge av fatigue gjerne merkes ekstra godt fordi sykdommen merkes i liten grad på andre områder. Å kartlegge om fatigue påvirker kognisjon hos denne pasientgruppen er viktig for å kunne si noe om hva man kan forvente i forhold til videre fungering, da særlig med tanke på arbeidslivet. Forekomsten av fatigue og depresjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter er også faktorer som i seg selv har mye å si for funksjonsnivå og fungering i samfunnslivet, uavhengig av i hvilken grad det påvirker kognisjon.

4.2 Kognitiv funksjon

Pasientene skårer gjennomsnittlig på de kognitive testene som måler eksekutiv funksjon og prosesseringshastighet. Når det gjelder vedvarende oppmerksomhet, målt ved PASAT, er det som nevnt tidligere ingen utbredt normtabell for denne i Norge. Sammenlignet med tidligere

studier kan man likevel si at skårene til gruppen er noe lavere enn det som er gjennomsnittlig ved ISI 3 sekunder. Denne sensitiviteten PASAT har til kognitiv forandring ved MS er trolig grunnen til at NMSS Task Force tok med PASAT som eneste mål på kognisjon når et nytt multidimensjonalt utfallsmål skulle bli utviklet. En av grunnene til at denne gruppen ble satt ned var at EDSS ikke fanger godt nok opp kognitiv dysfunksjon (Kalkers et al., 2001). Denne studien støtter opp om at dersom man skal velge ut en test for å gjøre en rask vurdering av kognitiv funksjon hos MS-pasienter, så burde PASAT være et førstevalg. Særlig når man ikke mistenker store kognitive svekkelser som hos en gruppe relativt nydiagnostiserte pasienter.

Gruppens gjennomsnittlige IQ-skåre er oppgitt i beskrivelsen av deltagerne for å kunne si noe om deres generelle evner. Dette er evner som man tenker er relativt stabile og i liten grad blir påvirket ved nevrologiske lidelser. Utvalget viste seg imidlertid å være lite representativt for befolkningen for øvrig ved at de gjennomsnittlig hadde svært høy intelligens og mange års utdanning. Dette var overraskende i og med at prevalensraten av MS er jevnt fordelt i ulike samfunnslag. Det er vanskelig å si sikkert hva implikasjonene av at gruppen man har studert har generelt høye intellektuelle evner kan være. En mulighet er at det høye evnenivået virker som en buffer mot kognitive svekkelser og at man derfor finner mindre kognitive vansker hos denne gruppen enn det man ville gjort hos en pasientgruppe med et gjennomsnittlig evnenivå. En slik forståelsesmodell bygger på tanken om en kognitiv reserve. Kognitiv reserve ble først brukt til å forklare hvordan personer med samme type hjerneskade kunne vise forskjellig nivå av kognitiv fungering (Stern, 2002). En kognitiv reserve kan i så måte beskrives som de fordelaktige effektene av livslange erfaringer på kognitiv plastisitet og kognitive strategier som gjør at personer bedre klarer å vedlikeholde kognitive funksjoner ved hjerneskade. Flere studier har vist at høyt utdanningsnivå bidrar til kognitiv reserve. Noen studier har videre tydet på at intelligensnivå er en annen faktor som korrelerer med en persons kognitive reserve (Stern, 2009). Ut i fra en slik tankegang vil man kunne tenke at nydiagnostiserte MS-pasienter bruker ekstra kognitive krefter for å kompensere for vanskene de opplever, noe de lykkes med og vanskene fanges derfor ikke opp av nevropsykologiske tester. Det kan tenkes at denne overkompenseringen igjen fører til økt fatigue. Fatigue kan videre føre til at pasientene ikke vil klare å kompensere for de nevrologiske skadene over tid og at vanskene da vil komme til syne på kognitive tester. Man vet også at omtrent 1/3 av alle MS pasienter aldri får kognitive vansker. Sumowski og Leavitt (2013) forklarer dette nettopp med teorien om en kognitiv reserve. De trekker særlig fram at personer med gode verbale evner i mindre grad får

kognitive svekkelser som følge av MS sykdommen. Utvalget i denne studien har lang utdanning, i tillegg til høy verbal- og utførelsesintelligens, så en mulighet er at flere av disse pasientene aldri vil få kognitive vansker.

Det er også mulig at normene som ble brukt for de ulike kognitive testene ikke passer for norske forhold, og at dette er årsaken til at man ikke finner større kognitive vansker hos pasientgruppen. Testene som ble brukt tar utgangspunkt i amerikanske normer noe som gir risiko for feilvurderinger. For øvrig har de få publikasjonene som har sett på gyldigheten av norske testoversettelser, vist et rimelig godt samsvar med originalversjonene. Dette gjelder for både COWAT, Stroop og PASAT (Egeland et al., 2005).

Det er godt mulig at dersom man hadde sett på den kognitive profilen til hver enkelt pasient, så hadde man funnet at de skårer lavere på flere funksjonsområder enn det man kunne forventet med tanke på deres generelt høye evnenivå.

4.3 Sammenhenger mellom fatigue og kognisjon

4.3.1 Trekkfatigue, verbal flyt og prosesseringshastighet

Resultatene viser noen signifikante sammenhenger mellom trekkfatigue og enkelte kognitive funksjoner. Det ble funnet en signifikant negativ korrelasjon mellom fonemisk flyt (FAS) og trekkfatigue. Det vil si at deltakerne med høye FSS-skårer gjorde det dårligere på FAS-oppgaven enn deltakerne med lave FSS-skårer. Derimot var det nærmest ingen sammenheng mellom trekkfatigue og semantisk flyt (dyr) betingelsen i COWAT. Eksekutive prosesser er involvert både i fonemisk- og semantisk flyt, men semantisk flyt er mer avhengig av et velfungerende semantisk minne (Rosser & Hodges, 1994). Det kan være at sammenhengen mellom fatigue og fonemisk flyt er et resultat av at fatigue virker på rene eksekutive funksjoner, mens fatigue derimot ikke påvirker pasientenes semantiske minne. Studier som har undersøkt verbal flyt hos MS-pasienter, er lite samstemte når det gjelder om svekkelse i verbal flyt hovedsakelig er fonemisk eller semantisk. Noen studier har funnet større svekkelse i semantisk flyt, mens andre har funnet en større svekkelse på oppgaver som setter krav til fonemisk flyt (Henry & Beatty, 2006). Resultatet fra metastudien til Henry og Beatty (2006) tydet på at fonemisk og semantisk flyt svekkes i like stor grad hos MS-pasienter. De stilte

videre spørsmål ved om det underliggende er prosesseringshastighet som blir nedsatt hos MS-pasienter og at dette nedsatte tempoet dernest påvirker eksekutiv funksjon. Andre har på en lignende måte diskutert om verbal flyt er vel så mye et mål på prosesseringshastighet som på eksekutiv funksjon (Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003). Det er studier som tyder på at prosesseringshastighet blir svekket tidlig i forløpet av MS-sykdommen. The Relative Consequence Model bygger på at personer med MS har fundamentale vansker med prosesseringshastighet og at dette igjen resulterer i vansker med andre kognitive prosesser. Studier har i særlig grad konsentrert seg om hvordan svekket prosesseringshastighet kan påvirke arbeidshukommelsen (DeLuca, Chelune, Tulsky, Legenfelder, & Chiaravalloti, 2004). The Relative Consequence Model finner støtte i forskningslitteraturen som omhandler kognitive svekkelser ved aldring. Aldersrelaterte svekkelser i tempo har for eksempel sett ut til å være en av hovedårsakene til variasjon på oppgaver som setter krav til arbeidsminnet (Salthouse, 1996). Resultatene fra denne studien viser en negativ sammenheng mellom tilstandsfatigue og prosesseringshastighet, og mellom trekkfatigue og prosesseringshastighet. I tillegg er Stroop 2 høyt korrelert med FAS-oppgaven (.47) i denne studien, noe som styrker sannsynligheten for at noe av svekkelsen man ser i verbal flyt nok har med et redusert tempo å gjøre. Det kunne altså tenkes at en generell svekkelse i tempo lå til grunn for vanskene som kommer til syne på funksjonstestene som måler verbal flyt og vedvarende oppmerksomhet/arbeidshukommelse. På en annen side er det viktig å huske at kognitive funksjonsområder alltid er sammensatte. Man vil aldri klare å måle en kognitiv funksjon isolert fra påvirkningen fra andre funksjoner. Prosesseringshastighet påvirker helt sikkert både verbal flyt og oppmerksomhetsfunksjoner. Det er likevel grunn til å tro at svekkelse i COWAT og PASAT fanger opp noe mer enn et redusert tempo. Nevropsykologiske tester av verbal flyt har konsistent vist seg å være mer sensitive til kognitiv svekkelse i MS enn andre mål på eksekutiv funksjon (Henry & Beatty, 2006; Lezak et al., 2004). Eksekutive funksjoner er videre et multidimensjonalt konstrukt, så det er ikke noe oppsiktsvekkende ved at Stroop målene på eksekutiv funksjon ikke viste noen sammenheng med trekkfatigue, selv om resultatene viste en samvariasjon mellom trekkfatigue og verbal flyt. Det er studier som har funnet negative korrelasjoner mellom fatigue og eksekutiv funksjon, der man har kontrollert for effekten av prosesseringshastighet, uten at sammenhengen har forsvunnet (Holtzer & Foley, 2009).

De to siste betingelsene i Stroop måler den delen av eksekutiv funksjon som man kaller for selektiv oppmerksomhet, altså evnen til å fokusere på noen biter av informasjon om gangen og se bort i fra annen informasjon, med andre ord inhibisjonsevne og fleksibilitet. Resultatene fra denne studien tyder på at disse evnene ikke blir påvirket av fatigue hos nydiagnostiserte MS-pasienter. For å få et renere mål på selektiv oppmerksomhet/eksekutiv funksjon, er det blitt utarbeidet kontrastskårer. En kontrastskåre sammenligner eksempelvis Stroop 3 og 1 for på denne måten å kontrollere for prosesseringshastighet og sitte igjen med et renere mål på eksekutiv funksjon. Det ble vurdert å bruke disse kontrastskårene i studien for å se om man da fant en sammenheng mellom fatigue og selektiv oppmerksomhet, men nyere studier tyder på at disse kontrastskårene ikke er reliable, og man valgte derfor å utelate bruk av kontrastskårer (Crawford, 2008).

4.3.2 Tilstandsfatigue, vedvarende oppmerksomhet og prosesseringshastighet

VAS-målene, som er en indikator på hvor slitne deltakerne føler seg for øyeblikket (tilstandsfatigue), viser at deltakerne blir betydelig mer slitne i løpet av testsituasjonen. En slik økende trøttbarhet i løpet av testsituasjonen kunne tenkes å påvirke kognitiv funksjon. Sammenhengen mellom VAS og PASAT tyder imidlertid på at en økende trøttbarhet ikke påvirker kognitiv prestasjon, her målt ved vedvarende oppmerksomhet. Resultatene viser en signifikant sammenheng mellom VAS før testing og prestasjon på PASAT, men man finner ingen sammenhenger mellom senere VAS mål og PASAT, ei heller mellom endringsskåre på VAS og PASAT. Resultatet til pasientene på PASAT hang altså sammen med hvor slitne deltakerne følte seg før teststart den dagen. Den negative korrelasjonen ble i tillegg sterkere jo lengre ut i oppgaven de kom, noe som tyder på at høy VAS-skåre før testing gjorde det vanskelig å opprettholde en vedvarende oppmerksomhet på en oppgave som krevde dette. Dette er i overenstemmelse med at MS-pasienter ikke ser ut til å være like gode som kontroller på å opprettholde kognitive prestasjoner over tid og at dette kan være et resultat av fatigue (Langdon, 2011). Men hvordan kan man forstå at VAS før testing påvirker vedvarende oppmerksomhet, men at de senere VAS målene ikke har noen påvirkning? En måte å forstå det på er at hvor sliten pasienten føler seg på testdagen, tilstandsfatigue, er det som påvirker vedvarende oppmerksomhet. Det at personen rapporterer en økende grad av utmattelse i løpet av testsituasjonen påvirker derimot ikke vedvarende oppmerksomhet. Det kunne tenkes at VAS før testing var et annet uttrykk for det man fanger opp med FSS, og at

det egentlig var trekkfatigue som hadde innvirkning på vedvarende oppmerksomhet. Det er en korrelasjon på .50 mellom VAS før testing og FSS, så det fanger tydeligvis opp noe av det samme, men korrelasjonen mellom FSS og PASAT er nesten ikke eksisterende. Dette er et argument for at skillet mellom trekkfatigue, målt ved FSS, og tilstandsfatigue, her målt med VAS, er hensiktsmessig og at de fanger opp kvalitativt forskjellige aspekter ved fatiguebegrepet som igjen påvirker kognisjon på ulike måter.

4.4 Interaksjonseffekt

Samlet sett viste resultatene en signifikant korrelasjon mellom trekkfatigue og verbal flyt, trekkfatigue og prosesseringshastighet, og mellom tilstandsfatigue og vedvarende oppmerksomhet og tilstandsfatigue og prosesseringshastighet. Mellom tilstandsfatigue og verbal flyt, og trekkfatigue og vedvarende oppmerksomhet var det ingen sammenheng. Trøttbarhet er som kjent en vanlig komponent ved depresjon og i og med at 28 % av deltakerne klassifiserte til en depresjon ut fra BDI-II, ønsket man å undersøke om BDI-II modererte den allerede etablerte sammenhengen mellom de ulike typene fatigue og de kognitive målene. BDI-II modererte ikke forholdet mellom verbal flyt og trekkfatigue. Resultatene viste heller ingen moderatoreffekt av BDI-II på sammenhengen mellom fatigue og prosesseringshastighet.

Det ble funnet en sterk modererende effekt av BDI-II på sammenhengen mellom tilstandsfatigue og vedvarende oppmerksomhet. Dette er et godt eksempel på hvordan fatigue og depresjon virker sammen og påvirker kognisjon. Når BDI-skåren var lav, var det ingen sammenheng mellom tilstandsfatigue og vedvarende oppmerksomhet, men når BDI-skåren økte fant man en negativ korrelasjon mellom VAS før testing og totalskåre på PASAT. Denne samvariasjonen ble sterkere i takt med økning i BDI-II. BDI-skåre er altså en sterk moderator av effekten mellom VAS før testing og PASAT. Hvordan kan man forstå denne moderatoreffekten? Det effekten viser er at om man er sliten før testing så svekker ikke det i seg selv evnen til å opprettholde oppmerksomhet. Er man derimot sliten før teststart og i tillegg har depressive symptomer, vil man gjøre det dårligere på PASAT oppgaven. Det kan synes som om at det å ha depressive symptomer gjør at man blir ekstra sårbar for effektene av tilstandsfatigue. Uten depressive symptomer kan det tenkes at hjernen kompenserer for trøttheten man føler, så man med litt ekstra anstrengelse klarer å prestere like godt som man

ville gjort uten tilstandsfatigue. En slik effekt kjenner man godt fra andre sammenhenger: Studenten som er stresset før eksamen fordi hun ikke har sovet hele natten, men kommer på eksamen og presterer bra. Trolig er det noe av det samme som skjer med MS-pasientene som før testing føler seg slitne, men som likevel presterer bra når det stilles krav til vedvarende oppmerksomhet. Denne kompenseringsmekanismen ser derimot ikke ut til å fungere dersom pasienten i tillegg har depressive symptomer. Trolig har man ikke det samme reservelageret med kognitive ressurser når man er deprimert. Det koster rett og slett for mye å skulle kompensere for en tilstandsfatigue når man i tillegg opplever en kognitiv treghet (slowing) som er vanlig ved depresjon. At dette forholdet viser seg på PASAT og ikke på noen av de andre testene, kan ha med å gjøre at PASAT er en krevende test. Studier har vist at også friske kontroller med gode intellektuelle evner synes PASAT er krevende og gjør flere feil (Brooks et al., 2011; Tombaugh, 2006). Det er derfor sannsynlig at kombinasjonen av tilstandsfatigue og depresjon får utslag på en krevende test som PASAT. Dette er i stor grad i overenstemmelse med reviewartikkelen til Feinstein (2006) som fant at deprimerte MS-pasienter gjør det dårligere enn ikke-deprimerte MS-pasienter på PASAT. Forskjellen er at i denne studien virker depresjon kun som en moderator.

PASAT har blitt kritisert for å være en negativ opplevelse og angstfremkallende for testpersoner. I en studie viste det seg at personer i dårlig humør gjorde det dårligere enn personer i godt humør på PASAT. De fant videre at etter PASAT følte deltagerne seg ytterligere engstelige og triste. Forfatterne mener at man bør være forsiktige når man tolker data fra PASAT fordi humør kan påvirke resultatene, også hos personer som ikke vanligvis har oppmerksomhetsproblemer (Holdwick & Wingenfeld, 1999).

4.5 Styrker og begrensninger

4.5.1 Utvalg

En av styrkene ved denne studien var at deltakerne alle hadde samme type MS sykdom, samtidig som de var relativt nydiagnostiserte, noe som ville gjøre generaliseringsevnen til studien sterkere. Mye av forskningen gjort på kognitiv svekkelse hos MS-pasienter er vanskelig å tolke på grunn av heterogeniteten blant pasienter med tanke på MS type og sykdommens varighet (Patti, 2009). Denne studien er videre relevant ved at få studier er gjort

på sammenhengen mellom fatigue og kognisjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter tidligere. Det som gjør at generaliseringsevnen til studien kan være problematisk er at gruppen man undersøkte hadde et evnenivå som skiller seg fra befolkningen og MS-pasienter for øvrig (gjennomsnittlig IQ var 119). På en annen side kan en fordel med en slik resurssterk gruppe være at effektene man finner står sterkere fordi de sannsynligvis ikke er et resultat av generelt svake kognitive evner. Den statistiske styrken til studien kunne med fordel vært sterkere, noe man hadde oppnådd med et større utvalg.

4.5.2 Kliniske, psykometriske og kognitive tester

Målene vi brukte i studien er mye brukt både innen forskning og i klinisk sammenheng. Likevel vil det alltid være mulige begrensninger med operasjonalisering og måling av psykologiske fenomener. Det at FSS og BDI-II begge måler sentrale deler ved fatigue kan tenkes å påvirke validiteten til begge målene. I tillegg er det alltid metodologiske svakheter ved selvrapport, spesielt er en VAS-skala basert på egen fortolkning og er lite konkret. Noen mener derfor at VAS-skalaer er mest nyttige når man ser på endringsskårene til enkeltindivider, og av mindre verdi når man ser på skårene på gruppenivå (Crichton, 2001). En annen ulempe med VAS kan være at den baserer seg på et single item, «*hvor sliten føler du deg nå?*». Å basere et mål på et single item kan føre til lav reliabilitet. På en annen side er det et fenomen som kanskje vanskelig lar seg utvide til flere item uten at man mister det man faktisk ønsker å måle. En annen fordel med et sanntidsmål som VAS er at det ikke avhenger av retrospektiv hukommelse for den siste uken, men derimot er en tilbakemelding på hvordan man føler seg akkurat der og da. En slik sanntidsmåling av fatigue har i noen studier blitt funnet å være mer reliable enn retrospektive mål av fatigue (Kim et al., 2010). En styrke med studien tenker man er at man nettopp har med både et retrospektivt mål på fatigue og et sanntidsmål. Det at selvrapportmålene samvarierer med objektive tester øker også validiteten på funnene.

4.5.3 Analyser og resultater

Analysene i denne studien bygger på korrelasjoner. Dette gjør at man kun kan si noe om samvariasjonen mellom fenomenene man undersøker og ikke noe om årsak. Mange av de empiriske sammenhengene er i tillegg svake, så selv om man opererer med et signifikansnivå på .05, kan noen av sammenhengene skyldes tilfeldigheter, såkalte type 1 feil. Fatigue

forklarer kun en liten del av variasjonen i prosesseringshastighet, verbal flyt og vedvarende oppmerksomhet. Dette gjør at flere av resultatene gjerne er mer teoretisk enn praktisk interessante. Om målet er størst mulig grad av prediksjon, bør en rekke andre faktorer som ikke er undersøkt her bli inkludert. Innvendingen om mulig type 1 feil kan også stilles med tanke på interaksjonseffekt. Når man undersøker fire mulige interaksjonseffekter, kan den ene som er signifikant være tilfeldig? Interaksjonseffekten mellom depressive symptomer og tilstandsfatigue dobler den forklarte variansen på PASAT, og i tillegg har interaksjonseffekten en signifikansverdi på .016. Interaksjonseffekten er med andre ord så sterk at det er lite sannsynlig at den skyldes tilfeldigheter.

4.6 Implikasjoner

Store studier av kognitiv svekkelse hos MS-pasienter er manglende, og tolkningen av tilgjengelig data er komplisert på grunn av heterogeniteten blant pasientene med tanke på hvor de har vært i sykdomsforløpet og av tilleggsvansker (Patti, 2009). Dette studiet er et av få studier der man har undersøkt kognisjon hos en gruppe med relativt nydiagnostiserte MS-pasienter, altså en mer homogen gruppe. Denne type studier er viktige for å kunne si noe om funksjonsnivået til nydiagnostiserte MS-pasienter som lider av fatigue. De kognitive problemene man fant forstyrrer trolig ikke flertallet av disse pasientene i stor grad på en daglig basis. Dette er gode nyheter, særlig med tanke på et videre aktivt yrkesliv. Med forbehold om studiens utvalg, vil man kunne forvente at pasienter med en nylig rr-MS diagnose vil kunne fungere godt kognitivt i mange år etter sykdomsdebut. Med tanke på funksjon gir de psykiske konsekvensene av fatigue og depresjon større grunn til bekymring. Halvparten av pasientene rapporterte å lide av signifikant trekkfatigue, og nesten 1/3 av pasientene hadde depressive symptomer i en sånn grad at det indikerer en depressiv episode ut fra BDI-II. Dette er høye tall hos en gruppe nydiagnostiserte MS-pasienter, særlig fordi dette var et svært velfungerende utvalg både med tanke på yrkesliv og intellektuelle evner. Man kan ikke trekke årsakssammenhenger mellom MS, fatigue og depresjon når man kun ser på korrelasjoner. Noen av pasientene kan ha vært plaget av fatigue og depressive episoder fra før sykdomsdebut. Og selv om depresjon og fatigue oppstår etter sykdomsdebut, er det usikkert i hvilken grad plagene er nevrodegenerative aspekter ved sykdommen og hva som er sekundære følger. Til tross for disse uløste spørsmålene, vet man at følgene av depresjon og fatigue vil skape vansker for disse pasientene gjerne både personlig, sosialt, i familien og med

tanke på yrkesliv. Pasientene vil kunne oppleve at deres rolle på disse områdene blir forandret. Bildet de har av seg selv kan bli forandret, og i tråd med dette kan mål, håp og drømmer for fremtiden lett få en dramatisk vending. Disse store omveltningene i pasientenes liv må få plass i en helhetlig behandlingsplan. Den beste måten å forebygge langvarige eller gjentatte depressive episoder er at man fanger opp og behandler depresjonen tidlig. Den høye forekomsten av psykiske vansker som denne studien indikerer, viser at MS må følges tett opp ikke kun ut i fra en biologisk behandlingsmodell, men også ut fra et psykoterapeutisk ståsted, der grublingen og bekymringen som følger sykdommen får plass. De få studiene som er gjort på behandlingseffekten av depresjon hos MS-pasienter, indikerer at MS-pasienter responderer godt på psykoterapi og antidepressiva (Siegert & Abernethy, 2005). En helhetlig behandling vil ikke bare være heldig for pasientene, men det vil også være samfunnsøkonomisk lønnsomt.

Avslutningsvis må man stille spørsmålet: Hva betyr funnene i denne studien for hvordan man skal vurdere kognitiv funksjon hos nydiagnostiserte MS-pasienter? Fremfor alt viser studien at kognitive forandringer er multideterminert. Fatigue og depresjon er viktig å ta med i betraktning når man søker å forstå årsakene til de kognitive forandringene man observerer i MS. Når man skal undersøke kognitiv funksjon hos MS-pasienter, vil det derfor være hensiktsmessig å kartlegge fatigue og depresjon for på denne måten å kunne ta dette med i en helhetlig vurdering. Studien indikerer at de kognitive funksjonene vedvarende oppmerksomhet, prosesseringshastighet og verbal flyt er funksjoner som tidlig blir svekket ved en kombinasjon av nevropatologi, fatigue og depresjon. Disse funksjonsområdene, som ser ut til å svekkes tidlig, vil av den grunn kunne brukes som indikatorer på endring.

Endringer i oppmerksomhet, nedsatt tempo og svekkelse i verbal flyt vil gjerne merkes i hverdagen ved at ting ikke går like automatisk som tidligere. Pasientene kan oppleve det som om tankene går saktere, og hverdagslige gjøremål kan begynne å kreve mer kognitiv anstrengelse og konsentrasjon. Dette kan igjen føre til at pasientene opplever at de ikke er like utholdende som tidligere. En kognitiv overkompensering kan som tidligere diskutert føre til økt fatigue, og det er sannsynlig å tenke at dette også kan påvirke depressive symptomer. Kognisjon, fatigue og depresjon henger sammen og påvirker mest sannsynlig hverandre. En forverring av en av komponentene kan tenkes å forverre tilstanden i en eller begge av de

andre komponentene. Ut i fra samme tankegang kan en forbedring på et område tenkes å ha en bedringseffekt også på de andre områdene.

Problemer med oppmerksomhet og mindre grad av utholdenhet er noe som må tas hensyn til i hverdagen, særlig vil dette gjelde i jobbsammenheng. Dette krever en arbeidsgiver som legger til rette for og forstår pasientens vansker. For å hindre at MS-pasienter faller ut av yrkeslivet må jobbhverdagen tilpasses deres kognitive og psykiske plager. Dette kan handle om tiltak som kortere arbeidsdag, frihet i forhold til pauser og en fleksibel arbeidstid.

5 Oppsummering

En stor andel nydiagnostiserte MS-pasienter får tidlig plager i form av fatigue og depressive symptomer. Pasientene har generelt lite kognitive vansker, men noen kognitive funksjonsområder korrelerer negativt med fatigue. Fatigue ser ut til å kunne forklare en liten del av variasjonen man finner i prosesseringshastighet, verbal flyt og vedvarende oppmerksomhet. Sammenhengen mellom vedvarende oppmerksomhet og tilstandsfatigue ble ytterligere forstått når man så på hvordan depresjon modererte dette forholdet. Fremtidig forskning er nødvendig for å kunne forstå samspillet mellom fatigue og depresjon i MS ytterligere, og for å forstå hvordan disse to faktorene sammen påvirker kognisjon hos MS-pasienter fra et tidlig stadium i sykdommen. Fremtidig forskning ville være tjent med en tydeliggjøring og konsensus rundt hvordan man definerer og måler fatigue. På denne måten ville studier lettere kunne sammenlignes med hverandre og den vitenskapelige progresjonen på området ville trolig økt. Denne studien målte fatigue med et sanntidsmål som var opptatt av her og nå, og med et retrospektivt mål der man spør om tilstedeværelse av fatigue for de siste 7 dagene. Denne studien tyder på at et skille mellom tilstandsfatigue og trekkfatigue er hensiktsmessig, da de to formene for fatigue påvirket ulike kognitive funksjoner. I tillegg så det ut til at samspillet mellom de to formene for fatigue og depressive symptomer, var kvalitativt forskjellig.

6 Konklusjon

Siden Charcot foreleste om og navngav MS i 1868, har kunnskap om sykdommen økt betraktelig. Den største utviklingen de siste tiårene er trolig at MS har gått fra å være en sykdom som ikke kunne behandles til en sykdom som i dag kan behandles med medisiner som sakker progresjonen til sykdommen (Murray, 2009). Selv om det ikke finnes noen kur for MS, gjør dagens behandling det mulig å bedre kontrollere sykdommen, noe som igjen gjør at pasientene kan føle kontroll over eget liv og legge planer for fremtiden. Det er likevel viktig å huske at MS er mer enn biologi. Denne studien foreslår at fatigue og depresjon til en viss grad henger sammen med strukturelle forandringer i hjernen, men at det også er mer kortvarige former for fatigue og depressive symptomer som er sekundære følger av sykdommen. Forståelsen av sammenhengen mellom strukturforandringer i nervesystemet og kognisjon, depresjon og fatigue, er områder som må bli bedre forstått for å kunne utvikle enda bedre behandlingsformer. På individnivå er det nærmest umulig å si hvilke symptomer som er såkalte primære og sekundære følger av MS-sykdommen. Det vil alltid være viktig å se symptomene i sammenheng med hverandre. Vellykket behandling av depresjon hos en MS-pasient kan bedre både fatigue og kognitive vansker hos denne pasienten. Ut i fra et sånt perspektiv vil det være viktig å starte behandling fra ulike innfallsvinkler da man ikke vet før man har prøvd hvordan symptomene henger sammen hos den enkelte. Den komplekse sammenhengen mellom symptomer gjør at det kun er gjennom observasjoner og hypotesetesting på ulike nivåer at man kan komme stadig nærmere en helhetlig forståelse av MS og av sammenhengen mellom observerte symptomer.

Litteraturliste

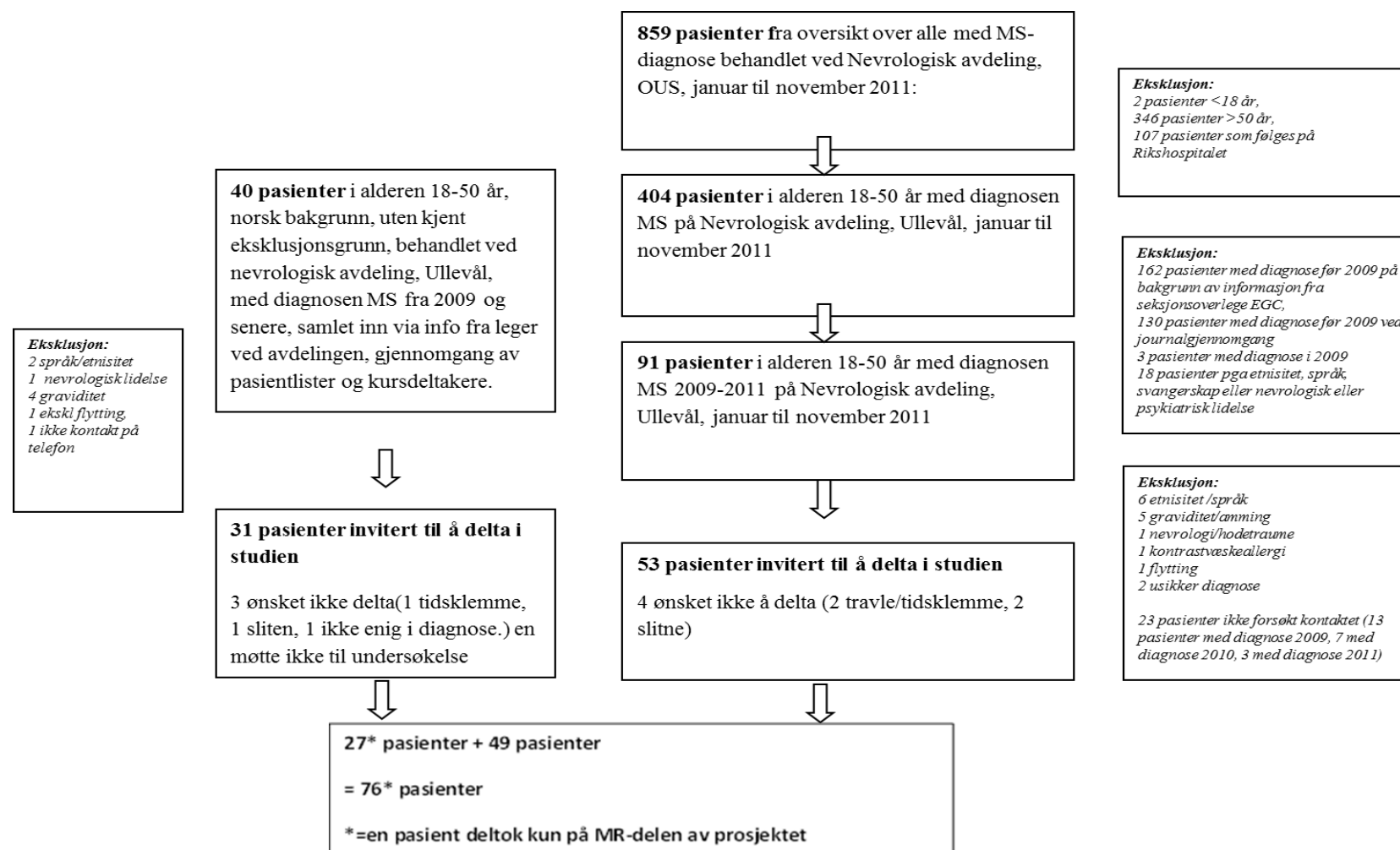
- Amato, M. P., & Portaccio, E. (2007). Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 259, 118-122.
- Andersson, S., & Landrø, N. I. (2012). Nevrokognitive aspekter ved unipolare og bipolare affektive lidelser. I T. Fladby, S. Andersson & L. Gjerstad (Red.), *Nevropsykiatri* (ss. 123-129). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Andreassen, A. K., Spliid, P. E., Andersen, H., & Jakobsen, J. (2010). Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17, 212-218.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis: Relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 13, 434-446.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Benito-Leòn, J., Morales, J. M., Rivera-Navarro, J., & J., M. A. (2003). A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disability and rehabilitation*, 25, 1291-1303.
- Bol, Y. (2010). *Understanding fatigue in multiple sclerosis from a psychological perspective*. Maastricht, Nederland: NeuroPsych Publishers Maastricht.
- Bol, Y., Duits, A. A., Hupperts, R. M. M., Verlinden, I., & Verhey, F. R. J. (2010). The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation*, 24, 854-862.
- Bol, Y., Duits, A. A., Hupperts, R. M. M., Vlaeyen, J. W. S., & Verhey, F. R. J. (2009). The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: A review. *Journal of Psychosomatic Research*, 66, 3-11.
- Boringa, J., Lazon, R. H. C., Reuling, I. E. W., Ader, H. J., Pfennings, L. E. M. A., Lindeboom, J., de Sonnevile, L. M. J., Kalkers, N. F. & Polman, C. H. (2001). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: Normative values allow application in multiple sclerosis practice. *Multiple Sclerosis*, 7, 263-267.
- Braley, T. J., & Chervin, R. D. (2010). Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*, 33(8), 1061-1067.
- Brooks, J. B. B., Giraud, V. O., Saleh, Y. J., Rodrigues, S. J., Daia, L. A., & Frago, Y. D. (2011). Paced auditory serial addition test (PASAT). A very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arq Neuropsiquiatr*, 69(3), 482-484.
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The Lancet*, 363, 978-988.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet neurology*, 7, 1139-1151.
- Crawford, J. R. (2008). On the reliability and standard errors of measurement of contrast measures from the D-KEFS. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 1069-1073.
- Crichton, N. (2001). Visual Analogue Scale (VAS). *Journal of clinical nursing*, 10, 706.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulsky, D. S., Legenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(4), 550-562.

- Egeland, J., Sundet, K., Landrø, N. I., Rund, B. J., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., Lund, A., Roness, A. & Stordal, K. (2005). Validering av normer for oversatte tester av oppmerksomhet og hukommelse i et norsk normalutvalg. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 42, 99-105.
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effect on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 63-66.
- Fox, R. J. (2010). Multiple Sclerosis. *Disease management project*. Hentet fra: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/
- Gladysjo, J. A., Miller, S. W., & Heaton, R. K. *Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity*: Psychological assessment resources, Inc.
- Grassiot, B., Desgranges, B., Eustache, F., & Defer, G. (2009). Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology*, 256(9), 1397-1412.
- Gronwall, D. (1977). Paced Auditory Serial Addition Task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-373.
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44, 1166-1174.
- Holdwick, D. J., & Wingenfeld, S. A. (1999). The subjective experience of PASAT testing: Does the PASAT induce negative mood? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(3), 273-284.
- Holtzer, R., & Foley, F. (2009). The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 281, 46-50.
- Kalkers, N. F., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. J. (2001). Measuring clinical disability: The MS functional composite. *The international MS journal*, 8(3), 79-87.
- Kim, E., Lovera, J., Schaben, L., Melara, J., Bourdette, D., & Whitham, R. (2010). Novel method for measurement of fatigue in multiple sclerosis: Real-time digital fatigue score. *Journal of rehabilitation research and development*, 47(5), 477-484.
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Roger, E. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illness. *American Academy of Neurology*, 80, 409-416.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46, 1121-1123.
- Krupp, L. B., Soefer, M. H., Pollina, D. A., Smirardo, J., & Coyle, P. K. (1998). Fatigue measures for clinical trials in multiple sclerosis. *Neurology*, 5, 38.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Landrø, N. I. (2012). Kognisjon ved multipel sklerose. I T. Fladby, S. Andersson & L. Gjerstad (Red.), *Nevropsykiatri* (ss. 161-165). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24, 244-249.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Mattioli, F., Bellomi, F., Stampatori, C., Parrinello, G., & Capra, R. (2011). Depression, disability and cognitive impairment in multiple sclerosis: a cross sectional Italian study. *Neurological Sciences*, 32, 825-832.
- Mills, R. J., & Young, C. A. (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM*, 101, 49-60.

- Murray, T. J. (2009). The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of the Neurological Sciences*, 277, 3-8.
- Parmenter, B. A., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple Sclerosis*, 9, 111-118.
- Patten, S. B., Beck, C. A., Williams, J. V. A., Barbui, C., & Metz, L. M. (2003). Major depression in multiple sclerosis. *Neurology*, 61(11), 1524-1527.
- Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 15, 2-8.
- Pellicano, C., Gallo, A., Li, X., Ikonomidou, V. N., Evangelou, I. E., Ohayon, J. M., Stern, S. K., Ehrmantraut, M., Cantor, F., McFarland, H.F. & Bagnato, F. (2010). Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 67(4), 447-453.
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*, 31(3), 160-168.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological Sciences*, 22, 117-139.
- Rosser, A., & Hodges, J. R. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Progressive Palsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 1389-1394.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103, 403-428.
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of experimental psychology: General*, 132, 566-594.
- Shah, A. (2009). Fatigue in Multiple Sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 20, 363-372.
- Siebert, R. J., & Abernethy, D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: A review. *Journal of Neural Neurosurgery & psychiatry*, 76, 469-475.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028.
- Taylor, R. (1990). Interpretation of the correlation coefficient: A basic review. *Journal of diagnostic medical sonography*, 1, 35-39.
- Tombaugh, T. N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 53-76.
- Tseng, B. Y., Gajewski, B. J., & Kluding, P. M. (2010). Reliability, responsiveness, and validity of the Visual Analog Fatigue Scale to measure exertion fatigue in people with chronic stroke: A preliminary study. 2010, 1-7. doi:10.4061/2010/412964
- Walker, L. A. S., Berard, J. A., Berrigan, L. I., Rees, L. M., & Freedman, M. S. (2012). Detecting cognitive fatigue in multiple sclerosis: Method matters. *Journal of the Neurological Sciences*, 316, 86-92.

Vedlegg

Appendiks 1: To veier til pasientinkludering i studien MS Imcogen



Appendiks 2: VAS slitenhetsskala

Før start av testing:

Hvor sliten føler du deg nå, på en skala fra 0 til 10?

(0= ikke sliten i det hele tatt, 10=maksimalt sliten og utmattet)

merk av på pilen under

